

·综 述·

光声成像分子造影剂的研究进展

唐鹤文，杨 萌，姜玉新

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院超声医学科，北京 100730

通信作者：姜玉新 电话：010-69155491，E-mail:jiangyuxinxh@163.com

【摘要】光声成像是利用光声效应成像的新型影像技术，具有光学成像高对比度和超声成像高穿透力的优势。光声成像分子包括内源性生色团和外源性造影剂，其中外源性分子造影剂的应用，使分子光声成像成为可能，因而具有广阔的生物医学应用前景及重要的研究意义。本文对光声成像外源性分子造影剂的物理化学性质及合成方式进行综述，重点介绍小分子有机染料、贵金属纳米颗粒、碳纳米材料、有机纳米多聚物、基因编码的生色团、铜铁化合物、半导体多聚物纳米颗粒等光声信号复合物及常见的配体分子，如小分子、肽类、亲和小体、适体和抗体等，并对未来本领域的相关研究进行展望。

【关键词】光声成像；造影剂；分子成像；靶向

【中图分类号】R445.9；R445.1 **【文献标志码】**A

Molecular Contrast Agents for Photoacoustic Imaging

TANG He-wen, YANG Meng, JIANG Yu-xin

Department of Ultrasound, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: JIANG Yu-xin Tel: 010-69155491, E-mail: jiangyuxinxh@163.com

【Abstract】 Photoacoustic imaging, based on photoacoustic effect, is a new type of imaging technology. It has the advantages of both high contrast of optical imaging and high penetrability of ultrasound imaging. Photoacoustic imaging molecules consist of intrinsic chromophores and exogenous contrast agents. With the use of exogenous contrast agents, this modality has shown potential for molecular imaging, which has broad prospect and great importance in biomedical research. In this paper, we have reviewed exogenous contrast agents for molecular photoacoustic imaging, such as small-molecule organic dyes, noble metal nanoparticles, carbon nanostructures, organic polymer nanoparticles, genetically encoded chromophores, copper and iron compounds, and semiconducting polymer nanoparticles. Their physical and chemical characteristics and synthesis methods are talked about. Ligand molecules such as small molecules, peptides, affibodies, aptamers and antibodies are introduced. The future developing researches are also prospected.

【Key words】 photoacoustic imaging; contrast agents; molecular imaging; target

光声成像是一种新型影像技术，当生物内源性生色团或外源性造影剂，吸收短脉冲的激光后受热膨胀而产生超声波，经组织表面超声探头检测、分析处理后即形成了生物组织光能吸收差异分布图，简称成像。

基金项目：科技部科技合作专项基金（2015 DFA30440）；国家自然科学青年基金（81301268）；北京市科技新星计划（Z131107000413063）；北京市科技新星计划交叉学科合作课题（xxjc201812）

光声成像不仅结合了光学成像高对比度和超声成像高穿透力的优势，还能通过光声造影剂获得组织功能和相关分子信息，有助于组织结构形态、生理、病理特征和代谢功能等的研究，在生物医学领域具有广阔的应用前景。

分子影像技术是采用非侵入性手段，达到将体内分子和细胞水平生物过程可视化的目的，光声成像技术是目前快速增长的分子影像研究热点之一。这一技术现广泛用于动物实验，并已进行了一系列疾病，尤其是肿瘤的临床前研究，包括检测疾病特异性分子表达水平和监测分子靶向药物疗效等。

光声成像分子包括内源性生色团和外源性造影剂两类。内源性生色团主要包括血红蛋白、黑色素、水和脂质等。外源性造影剂需要人工合成，其靶向性的外源性分子探针或特异性造影剂，可检测到相应肿瘤分子标志物或异常代谢功能。利用光声分子造影剂可实现功能成像，具有重要的临床意义，也是目前研究的热点，因此本文对几类常见外源性光声成像分子造影剂进行综述，介绍其物理、化学、生物学特性及在临床前研究中的应用。

1 光声成像分子造影剂的性质

理想的光声成像分子造影剂应具有以下光物理特质：高摩尔吸光系数、光稳定性、低量子产率（即发射的光量子数与吸收的光量子数比）、近红外区（near infrared，NIR）吸收峰。为适应生物体内应用，还应具有以下生物学特性：低毒性、低免疫原性、较小体积，能够穿过循环系统进入组织细胞并具有与肿瘤细胞特异性结合的能力，能够被机体代谢并从循环系统中清除，另外还应易合成，以便大规模生产。

2 光声成像分子造影剂的组成与合成

光声成像分子造影剂由光声信号分子与靶标的特异性配体分子共同构成，二者可通过 3 种方式合成：（1）小分子化合物直接连接信号分子和配体。Zhou 等[1]用 GGGSK 直接连接配体多肽 QRHKPRE 与信号分子 Cy 5.5，检测肝癌移植瘤表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）的表达。（2）合成纳米结构装载或结合信号分子，配体修饰于纳米结构表面。例如用聚乙二醇化脂质体-吲哚菁绿（indocyaninegreen，ICG）形成球形纳米颗粒，再通过工程技术将抗体 hCTM01 结合于表面，不仅能够进行靶向功能成像，还可在球形纳米粒子内装载药物阿霉素，进行靶向治疗[2]。（3）合成靶标激活的信号-配体复合物。Levi 等[3]报道了一种被基质金属蛋白酶切激活的分子探针（Alexa750-CXeeeeXPLGLAGrrrrrXK-BHQ3），其包含两种不同吸光波长的光吸收剂，BHQ3 和 Alexa750。其中，BHQ3 与细胞穿透多肽相连，具有细胞穿透性，而 Alexa750 与聚谷氨酸链相连，不具有细胞穿透性，二者通过肽序列 PLGLAG 相连，该肽序列可被基质金属蛋白酶-2（matrix metalloproteinase-2，MMP-2）和 MMP-9 切割。BHQ3 与 Alexa750 产生的光声信号强度相似，MMP-2 和 MMP-9 不存在时，光声信号沉默，MMP-2 和 MMP-9 存在时，复合物被切割，BHQ3 进入细胞内，Alexa750 则被洗掉，光声信号增强。

3 光声信号复合物

3.1 小分子有机染料

具有近红外区吸收光谱（620～950 nm）的有机小分子染料（约 1 nm 大小）广泛应用于动物体光声成像。小分子染料的化学基础为高度共轭体系，电子离域化，即从基态进入激发态吸收的能量更少，基态和激发态间明确界定的能量间隙使之产生特征性的吸收峰。小分子染料作为光声造影剂，其优点是生物相容性好，毒性低，能快速彻底地从循环中清除，易于功能化修饰；缺点是摩尔吸光系数低（$< 3\times10^5/\mathrm{M\cdot cm}$），在血液循环中的时间短，不易被运送或停留在靶标位点上，长时间暴露于激光下会发生光漂白，光稳定性差。但这些缺点可通过化学修饰来弥补，以降低量子产率，提高光稳定性[4]。

常用的小分子染料包括菁染料，偶氮染料（亚甲蓝[5]、伊文氏蓝[6]），Alexa Fluor 染料，Atto 染料，BHQ3，其中 ICG[7-8]、亚甲蓝已被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准应用于人体。Sano 等[8]用 ICG 的衍生物 ICG-EG4-Sulfo-OSu 标记 EGFR 帕尼单克隆抗体（panitumumab，Pan），合成靶标于 EGFR 的光声成像探针 Pan-EG4-ICG，静脉注射于荷瘤小鼠（A431 细胞，EGFR++）体内，在肿瘤内可探及特异性增强的光声信号。

3.2 贵金属纳米颗粒

贵金属纳米颗粒的光学特性源于其局域表面等离子共振（localized surface plasmon resonance，LSPR）效

应。当暴露于适当波长的光时，纳米颗粒表面导电电子在阳离子晶格的共振频率下相互振荡，振荡能大部分转换成光声成像所检测的热能，其摩尔吸光系数比小分子染料高多个数量级，是 NIR 范围内最高摩尔吸光系数的造影剂，具有高光声转化效率。贵金属纳米颗粒主要包括金和银纳米颗粒，其中金纳米颗粒（gold nanoparticles，GNP）被广泛应用于光声成像。

LSPR 的频率决定 GNP 的峰值吸收谱，其光学性质可通过改变颗粒的大小、形态和结构进行调节（多数金纳米颗粒大小在 10~200 nm 之间），因此在生物医学领域有巨大应用潜力。该纳米颗粒另一重要优点是其表面易被化学修饰，可降低细胞毒性或增加其在生物体内的循环时间和稳定性，对分子靶向研究具有重要意义。

GNP 的缺点是长时间暴露于激光照射后易发生形变，影响光声信号并导致成像结果随时间延长而不一致。在合成过程中，GNP 存在潜在细胞毒性，体积较大时被网状内皮系统摄取后不能完全从体内清除，其短期和长期安全性尚需讨论[9-11]。但这些缺点可通过表面修饰得以改善，例如用二氧化硅涂层包封可降低金与溶剂的界面热阻，增加纳米颗粒的光稳定性，提高光声成像的转化效率并允许其较长时间保持原始形状[12-14]。而官能团如聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）或整合素可直接连接到表面以优化其生物相容性和稳定性。

GNP 具有所有光声信号复合物中最灵活的光物理学性质。通过金-硫醇键，GNP 可附着一系列靶向和用于多模态成像的信号化合物。GNP 在血管和组织内的相互作用取决于其大小、形状、电荷和合成途径，因此，需要对单个纳米颗粒进行长期毒性研究，以更系统地解决体内生物相容性问题。

3.3 碳纳米材料

碳纳米管、石墨烯基纳米材料和纳米金刚石是碳的同素异形结构[15]，其中广泛用于光声成像的碳纳米材料是单层纳米碳管（single-walled carbon nanotubes，SWNT），其属于非等离子体纳米颗粒，是不依赖于 LSPR 效应的强光吸收剂[16]。尽管 SWNT 的摩尔吸光系数低于 GNP，吸收光谱相对较宽（包括紫外光、可见光、近红外光和微波），但由于合成和官能化的灵活性，尤其是可以多种共价和非共价修饰，其仍具有作为光声成像信号分子的很大潜力。例如可通过表面涂覆薄层金以提高其吸光能力[17]；将染料连接到 SWNT，不仅能增加特异性光吸收，还能提高 PA 转化效率[18]；将靶向配体与 SWNT 连接可用于肿瘤特异性分子成像[19]等。

碳纳米材料的毒性研究值得重视。原始 SWNT（即未经官能团修饰的）的细胞毒性[20]及腹腔注射或吸入给药时对动物的影响[21-22]已有报道，但进一步研究表明，通过合适的官能化能显著减少其毒性[23]。碳纳米材料的安全性与其表面官能团修饰、大小、形状及合成方法有关，未来仍需努力，以更好地了解碳纳米材料的光物理学特性和生物相容性。

3.4 有机纳米多聚物

有机纳米多聚物是新型的光声造影剂，目前研究较多的是聚吡咯（polypyrrole，PPy）和卟啉。PPy 是有机导电聚合物，具有较强 NIR 吸收、高光热转化效率和光稳定等特性，注射 PPy 纳米颗粒溶液后，在波长 808 nm 激光下对小鼠大脑皮层成像，能够获得清晰的脑血管图像[24]。卟啉是天然有机杂环大分子化合物，可进行灵活修饰以调整光学特性。在大鼠模型中，皮下注射卟啉脂质体可对淋巴网及前哨淋巴结显像[25]。通过卟啉-脂质组件，将高浓度卟啉分子引入微泡中，合成三模态成像微泡，还可在小鼠移植瘤中进行超声、光声和荧光三模态成像[26]。

3.5 基因编码的生色团

除了引入外源性的信号复合物，还可通过转基因技术引入外源性报告基因，如光声信号蛋白基因或内源性色素酶切基因等，用于光声成像。

有报道可使用 lacZ 基因编码 β-半乳糖苷酶[27]。局部注射无色的乳糖类似物 X-gal 后，β-半乳糖苷酶对该底物进行切割，产生稳定的深蓝色产物，可吸收光产生光声信号。其成像深度可达约 5 cm。但由于 X-gal 需局部应用，且代谢产物清除率差，lacZ 报告基因系统应用有限。Filonov 等[28]报道了基于细菌染色体的近红外荧光蛋白 iRFP，可作为光声成像探针，在不需要注射外源性底物的情况下在 NIR 光谱下即可产生比血液更强的光声信号，显示出良好的光稳定性。遗传基因编码蛋白质在动物全身成像方面具有巨大潜力，在动物模型或人类离体细胞治疗的应用上，报告基因策略提供了潜在的方法。然而，由于需要引入外源性报告基因，在人体应用上仍具挑战性[16]。

3.6 其他

3.6.1 硫化铜

半导体硫化铜纳米颗粒（copper sulfide nanoparticles，CuS NPs）也可用于光声成像。CuS NPs 的平均直径为（11±3）nm，吸收峰在 990 nm 附近。小鼠颅

内注射后可观察大脑，间质注射后可观察皮肤下方12 mm处的淋巴结，另外将含有 CuS NPs 的琼脂糖凝包埋在鸡胸肉中成像，可观察到深约 5 cm 的光声信号[29]。

3.6.2 铁氧化物

超顺磁性氧化铁（superparamagnetic iron oxide，SPIO）纳米颗粒，是由 FDA 批准的用于磁共振 T2 加权成像的阴性造影剂，其同时具有等离子体和超顺磁性，可用于组合的光声和磁共振成像。例如将氧化铁纳米颗粒与尿激酶型纤溶酶原激活物（urokinase plasminogen activator，uPA）的氨基末端片段连接，用近红外染料标记，合成光声成像探针 NIR830-ATF-IONP，可特异性结合人乳腺癌中高度表达的 uPA 受体。体内研究表明，与对照组相比，静脉注射探针后的小鼠肿瘤组织中光声信号明显增加[30]。

3.6.3 半导体聚合物纳米颗粒

半导体聚合物纳米颗粒（semiconducting polymer nanoparticles，SPN）的光学特性已经获得越来越多的关注。SPN 主要由半导体聚合物（semiconducting polymer，SP）制成，SP 具有 π 电子离域主链，由于疏水性聚合物链的破坏，导致从有机溶剂到水溶剂疏水性显著降低，形成了球形纳米颗粒[31]。SPN 具有高吸光系数、高光稳定性、光学性质可调节和尺寸可控等优点[32-33]。其由生物惰性组分组成，因此规避了重金属离子诱导的生物毒性问题，且具有良好的生物相容性[32]。

有研究应用聚{2,6-[4,4-双-(2-乙基己基)-4H-环戊(2,l-b;3,4-bc)双噻吩]-交替-4,7-(2,1,3-苯并噻二唑)}[poly(cyclopentadithiophene-alt-benzothiadiazole)，PCPDTBT] 进行光声成像，与 GNP 和 SWNT 相比，PCPDTBT 具有更好的光稳定性和更强的 PA 信号[34]。SPN 体积较小，可溢出血管外，易被肿瘤[35]及淋巴结[34]摄取，因此具有良好的生物应用前景。

4 配体

在光声信号分子上连接肿瘤特异性配体，使信号分子与靶标组织结合，可实现肿瘤组织的特异性成像，按照配体体积和分子量由小到大排列，其主要包括小分子、肽类、亲和小体、适体和抗体。小分子的组织穿透力强、生物分布好，体内易清除，毒性低，但通常需精心设计和优化。肽类易合成，价格低廉，具有良好的生物分布能力，特异性好，毒性低[1,19,36]。亲和小体具有高亲和性和特异性，稳定性好，生物分布好等特性，是良好的配体分子[37]。适体具有高特异性，易合成，价格低廉，生物分布好，无免疫原性，且其生物分布能力经修饰后可优化[38]。抗体及蛋白亲和力高且具有特异性，但由于分子量大，组织穿透力弱，不易被清除，且具有免疫原性[8,38]。

5 展望

光声成像使用非电离辐射方法实时成像，具有高空间分辨率和穿透深度，未来发展前景广阔，目前的临床前实验主要集中于肿瘤检测、分期和疗效检测等方面。尽管近年来有大量关于光声成像造影剂的报道，但外源性造影剂的研究仍处于早期阶段。研发新的光声成像造影剂，应规范化应用其物理和化学特性，包括基于质量和每摩尔的吸光系数，以及在不同溶剂中的吸收光谱；除了优化光学特性，造影剂还需满足靶向性和生物相容性的要求。由于生物相容性及毒性与纳米颗粒的大小、结构和合成方式密切相关，每一种纳米颗粒均需在细胞和生物体两个水平评估其毒性、免疫原性、炎症反应及清除能力。目前的研究多使用简单的动物模型，如使用免疫缺陷裸鼠和皮下异种移植肿瘤模型，而未来的临床前研究最终应将实验转化到具有免疫能力背景的转基因动物模型上。

距离实现光声分子成像的临床应用仍有很长的路要走，与所有新药研发类似，从研发到推广临床试验和 FDA 批准，均需经过严格的生物安全评估和监管批准步骤。期待未来能发现满足光物理学和生物学要求的造影剂，其对肿瘤的靶向治疗研究具有重大意义。

参 考 文 献

[1] Zhou Q, Li Z, Zhou J, et al. *In vivo* photoacoustic tomography of EGFR overexpressed in hepatocellular carcinoma mouse xenograft [J]. Photoacoustics, 2016, 4: 43-54.

[2] Lozano N, Al-Ahmady ZS, Beziere NS, et al. Monoclonal antibody-targeted PEGylated liposome-ICG encapsulating doxorubicin as a potential theranostic agent [J]. Int J Pharm, 2015, 482: 2-10.

[3] Levi J, Kothapalli SR, Bohndiek S, et al. Molecular photoacoustic imaging of follicular thyroid carcinoma [J]. Clinical Cancer Research, 2013, 19: 1494-1502.

[4] Niu Y, Song W, Zhang D, et al. Functional computer-to-

plate near-infrared absorbers as highly efficient photoacoustic dyes [J]. Acta Biomater, 2016, 43: 262-268.

[5] Jeon M, Song WT, Huynh E, et al. Methylene blue microbubbles as a model dual-modality contrast agent for ultrasound and activatable photoacoustic imaging [J]. J Biomed Opt, 2014, 19: 16005.

[6] Tsunoi Y, Sato S, Kawauchi S, et al. *In vivo* photoacoustic molecular imaging of the distribution of serum, albumin in rat burned skin [J]. Burns, 2013, 39: 1403-1408.

[7] Park S, Kim J, Jeon M, et al. *In vivo* photoacoustic and fluorescence cystography using clinically relevant dual modal indocyanine green [J]. Sensors, 2014, 14: 19660-19668.

[8] Sano K, Ohashi M, Kanazaki K, et al. *In vivo* photoacoustic imaging of cancer using indocyanine green-labeled monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 464: 820-825.

[9] Chen J, Liang H, Lin L, et al. Gold-nanorods-based gene carriers with the capability of photoacoustic imaging and photothermal therapy [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8: 31558-31566.

[10] Han J, Zhang J, Yang M, et al. Glucose-functionalized Au nanoprisms for optoacoustic imaging and near-infrared photothermal therapy [J]. Nanoscale, 2016, 8: 492-499.

[11] Liang S, Li C, Zhang C, et al. CD44v6 monoclonal antibody-conjugated gold nanostars for targeted photoacoustic imaging and plasmonic photothermal therapy of gastric cancer stem-like cells [J]. Theranostics, 2015, 5: 970-984.

[12] Chen YS, Frey W, Kim S, et al. Enhanced thermal stability of silica-coated gold nanorods for photoacoustic imaging and image-guided therapy [J]. Opt Express, 2010, 18: 8867-8878.

[13] Preston TC and Signorell R Growth and optical properties of gold nanoshells prior to the formation of a continuous metallic layer [J]. ACS Nano, 2009, 3: 3696-3706.

[14] Luke GP, Bashyam A, Homan KA, et al. Silica-coated gold nanoplates as stable photoacoustic contrast agents for sentinel lymph node imaging [J]. Nanotechnology, 2013, 24: 455101.

[15] Weber J, Beard PC, Bohndiek SE. Contrast agents for molecular photoacoustic imaging [J]. Nat Methods, 2016, 13: 639-650.

[16] Zackrisson S, van de Ven SM, Gambhir SS. Light in and sound out: emerging translational strategies for photoacoustic imaging [J]. Cancer Res, 2014, 74: 979-1004.

[17] Kim JW, Galanzha EI, Shashkov EV, et al. Golden carbon nanotubes as multimodal photoacoustic and photothermal high-contrast molecular agents [J]. Nat Nanotechnol, 2009, 4: 688-694.

[18] de la Zerda A, Liu Z, Bodapati S, et al. Ultrahigh sensitivity carbon nanotube agents for photoacoustic molecular imaging in living mice [J]. Nano Lett, 2010, 10: 2168-2172.

[19] de la Zerda A, Bodapati S, Teed R, et al. Family of enhanced photoacoustic imaging agents for high-sensitivity and multiplexing studies in living mice [J]. ACS Nano, 2012, 6: 4694-4701.

[20] Mahmood M, Karmakar A, Fejleh A, et al. Synergistic enhancement of cancer therapy using a combination of carbon nanotubes and anti-tumor drug [J]. Nanomedicine, 2009, 4: 883-893.

[21] Poland CA, Duffin R, Kinloch I, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study [J]. Nature Nanotechnology, 2008, 3: 423-428.

[22] Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, et al. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats [J]. Toxicological Sciences, 2004, 77: 117-125.

[23] Saito N, Haniu H, Usui Y, et al. Safe clinical use of carbon nanotubes as innovative biomaterials [J]. Chemical Reviews, 2014, 114: 6040-6079.

[24] Zha ZB, Deng ZJ, Li YY, et al. Biocompatible polypyrrole nanoparticles as a novel organic photoacoustic contrast agent for deep tissue imaging [J]. Nanoscale, 2013, 5: 4462-4467.

[25] Lovell JF, Jin CS, Huynh E, et al. Porphysome nanovesicles generated by porphyrin bilayers for use as multimodal biophotonic contrast agents [J]. Nature Materials, 2011, 10: 324-332.

[26] Huynh E, Jin CS, Wilson BC, et al. Aggregate enhanced trimodal porphyrin shell microbubbles for ultrasound, photoacoustic, and fluorescence imaging [J]. Bioconjugate Chemistry, 2014, 25: 796-801.

[27] Cai X, Li L, Krumholz A, et al. Multi-scale molecular photoacoustic tomography of gene expression [J]. Plos One, 2012, 7: e43999.

[28] Filonov GS, Krumholz A, Xia J, et al. Deep-tissue photoacoustic tomography of a genetically encoded near-infrared fluorescent probe [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2012, 51: 1448-1451.

[29] Ku G, Zhou M, Song SL, et al. Copper sulfide nanoparticles as a new class of photoacoustic contrast agent for deep tissue imaging at 1064 nm [J]. Acs Nano, 2012, 6: 7489-7496.

[30] Xi L, Grobmyer SR, Zhou GY, et al. Molecular photoacoustic tomography of breast cancer using receptor targeted magnetic iron oxide nanoparticles as contrast agents [J]. J

Biophotonics, 2014, 7: 401-409.
[31] Pecher J, Mecking S. Nanoparticles of conjugated polymers [J]. Chem Rev, 2010, 110: 6260-6279.
[32] Pu K, Chattopadhyay N, Rao J. Recent advances of semiconducting polymer nanoparticles in in vivo molecular imaging [J]. J Control Release, 2016, 240: 312-322.
[33] Feng L, Zhu C, Yuan H, et al. Conjugated polymer nanoparticles: preparation, properties, functionalization and biological applications [J]. Chem Soc Rev, 2013, 42: 6620-6633.
[34] Pu K, Shuhendler AJ, Jokerst JV, et al. Semiconducting polymer nanoparticles as photoacoustic molecular imaging probes in living mice [J]. Nat Nanotechnol, 2014, 9: 233-239.
[35] Pu K, Mei J, Jokerst JV, et al. Diketopyrrolopyrrole-based semiconducting polymer nanoparticles for *in vivo* photoacoustic imaging [J]. Adv Mater, 2015, 27: 5184-5190.
[36] Cheng K, Kothapalli SR, Liu H, et al. Construction and validation of nano gold tripods for molecular imaging of living subjects [J]. J Am Chem Soc, 2014, 136: 3560-3571.
[37] Yang M, Cheng K, Qi S, et al. Affibody modified and radiolabeled gold-iron oxide hetero-nanostructures for tumor PET, optical and MR imaging [J]. Biomaterials, 2013, 34: 2796-2806.
[38] Yasun E, Kang H, Erdal H, et al. Cancer cell sensing and therapy using affinity tag-conjugated gold nanorods [J]. Interface Focus, 2013, 3: 20130006.

(收稿日期：2017-04-23)